

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Deferasiroks Accord 90 mg filmsko obložene tablete  
Deferasiroks Accord 180 mg filmsko obložene tablete  
Deferasiroks Accord 360 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

### Deferasiroks Accord 90 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 90 mg deferasiroksa.

#### Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena 90 mg tableta vsebuje tudi 27 mg laktoze (v obliki monohidrata) in 2,95 mg ricinusovega olja.

### Deferasiroks Accord 180 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 180 mg deferasiroksa.

#### Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena 180 mg tableta vsebuje tudi 54 mg laktoze (v obliki monohidrata) in 5,9 mg ricinusovega olja.

### Deferasiroks Accord 360 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 360 mg deferasiroksa.

#### Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena 360 mg tableta vsebuje tudi 108 mg laktoze (v obliki monohidrata) in 11,8 mg ricinusovega olja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

### Deferasiroks Accord 90 mg filmsko obložene tablete

Rumene, filmsko obložene, ovalne bikonveksne tablete z zaobljenimi robovi z vtisnjeno oznako »D« na eni strani in »90« na drugi strani. Približna velikost tablete je 11,0 mm x 4,20 mm.

### Deferasiroks Accord 180 mg filmsko obložene tablete

Rumene, filmsko obložene, ovalne bikonveksne tablete z zaobljenimi robovi z vtisnjeno oznako »D« na eni strani in »180« na drugi strani. Približna velikost tablete je 14,0 mm x 5,50 mm.

### Deferasiroks Accord 360 mg filmsko obložene tablete

Rumene, filmsko obložene, ovalne bikonveksne tablete z zaobljenimi robovi z vtisnjeno oznako »D« na eni strani in »360« na drugi strani. Približna velikost tablete je 17,0 mm x 6,80 mm.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Deferasiroks Accord je indicirano za zdravljenje kronične preobremenitve z železom zaradi pogostih transfuzij krvi ( $\geq 7$  ml/kg/mesec koncentriranih eritrocitov) pri bolnikih z beta talasemijo major, starih 6 let ali več.

Zdravilo Deferasiroks Accord je indicirano tudi za zdravljenje kronične preobremenitve z železom zaradi transfuzij krvi v primerih, ko je zdravljenje z deferoksaminom kontraindicirano ali neprimerno pri naslednjih skupinah bolnikov:

- pri pediatričnih bolnikih, ki imajo beta talasemijo major in preobremenitev z železom zaradi pogostih transfuzij krvi ( $\geq 7$  ml/kg/mesec koncentriranih eritrocitov) in so stari od 2 do 5 let,
- pri odraslih in pediatričnih bolnikih, ki imajo beta talasemijo major in preobremenitev z železom zaradi manj pogostih transfuzij krvi ( $< 7$  ml/kg/mesec koncentriranih eritrocitov) in so stari 2 leti ali več,
- pri odraslih in pediatričnih bolnikih z drugimi anemijami, ki so stari 2 leti ali več.

Zdravilo Deferasiroks Accord je indicirano tudi za zdravljenje kronične preobremenitve z železom, ko je zdravljenje z deferoksaminom kontraindicirano ali neprimerno pri bolnikih, ki potrebujejo terapijo s kelacijo železa in so stari 10 let ali več ter imajo katerega od sindromov talasemije, neodvisnih od transfuzij.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z deferasiroksom naj uvede in nadaljuje zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju kronične preobremenitve z železom.

Zdravilo Deferasiroks Accord je na voljo le v obliki filmsko obloženih tablet.

Vse omembe oblike disperzibilnih tablet v povzetku glavnih značilnosti zdravila se nanašajo na disperzibilne tablete referenčnega zdravila.

### Odmerjanje

#### Preobremenitev z železom zaradi transfuzij

Priporočeno je, da se zdravljenje prične po transfuziji približno 20 enot (okrog 100 ml/kg) koncentriranih eritrocitov ali ob prisotnosti znakov kronične preobremenitve z železom, ugotovljenih s kliničnim spremljanjem (npr. vrednosti feritina v serumu  $> 1.000$   $\mu\text{g/l}$ ). Odmerke (v mg/kg) je treba izračunati in zaokrožiti na najbližjo vrednost jakosti tablete.

Namen terapije s kelacijo železa je odstraniti količino železa, ki je bila vnešena s transfuzijo, in po potrebi zmanjšati obstoječo obremenitev z železom.

Pri vseh bolnikih je pri terapiji s kelacijo železa potrebna previdnost, da se čim bolj zmanjša tveganje za prekomerno kelacijo (glejte poglavje 4.4).

Filmsko obložene tablete deferasiroksa imajo večjo biološko uporabnost v primerjavi z deferasiroksom v obliki disperzibilne tablete (glejte poglavje 5.2). V primeru prehoda z disperzibilnih tablet na filmsko obložene tablete, mora biti odmerek pri filmsko obloženih tabletah za 30 % nižji od prejšnjega odmerka v obliki disperzibilnih tablet, in sicer naj bo odmerek zaokrožen na najbližjo jakost cele tablete.

### Preglednica 1 Priporočeni odmerki pri preobremenitvi z železom zaradi transfuzij

	<b>filmsko obložene tablete</b>	<b>transfuzije</b>	<b>feritin v serumu</b>
<b>začetni odmerek</b>	<b>14 mg/kg/dan</b>	po 20 enotah (približno 100 ml/kg) koncentriranih eritrocitov	ali $> 1.000$ $\mu\text{g/l}$
<b>druge možnosti začetnega odmerka</b>	21 mg/kg/dan	$> 14$ ml/kg/mesec koncentriranih eritrocitov	

		(približno > 4 enote/mesec pri odraslem)	
	7 mg/kg/dan	< 7 ml/kg/mesec koncentriranih eritrocitov (približno < 2 enoti/mesec pri odraslem)	
za bolnike, ki so dobro urejeni z deferoksaminom	ena tretjina vrednosti odmerka deferoksamina		
<b>spremljanje</b>			<b>enkrat na mesec</b>
<b>okvir ciljnih vrednosti</b>			<b>500–1.000 µg/l</b>
<b>koraki za prilagajanje (vsakih 3– 6 mesecev)</b>	<b>zviševanje</b>		<b>&gt; 2.500 µg/l</b>
	3,5–7 mg/kg/dan do 28 mg/kg/dan		
	<b>zniževanje</b>		<b>&lt; 2.500 µg/l</b>
	3,5–7 mg/kg/dan pri bolnikih, ki prejemajo odmerke > 21 mg/kg/dan – ko je dosežen cilj zdravljenja		
			<b>500–1.000 µg/l</b>
<b>najvišji odmerek</b>	<b>28 mg/kg/dan</b>		
<b>razmislek o prekinitvi zdravljenja</b>			<b>&lt; 500 µg/l</b>

#### *Začetni odmerki*

Priporočeni začetni dnevni odmerek deferasiroksa v obliki filmsko obloženih tablet je 14 mg/kg telesne mase.

Začetni dnevni odmerek 21 mg/kg je lahko primeren za bolnike, pri katerih je treba znižati zvišano raven železa v organizmu in pri tem prejemajo več kot 14 ml/kg/mesec koncentriranih eritrocitov (približno >4 enote/mesec pri odraslem).

Začetni dnevni odmerek 7 mg/kg je lahko primeren za bolnike, pri katerih ni treba znižati ravni železa v organizmu in prejemajo manj kot 7 ml/kg/mesec koncentriranih eritrocitov (približno <2 enoti/mesec pri odraslem). Bolnikov odziv je treba spremljati in v primerih, ko ne pride do zadostne učinkovitosti, razmisliti o zvišanju odmerka (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih, ki so ob zdravljenju z deferoksaminom že dobro urejeni, je lahko primeren začetni odmerek deferasiroksa v obliki filmsko obloženih tablet številčno enak eni tretjini odmerka deferoksamina (npr. bolnik, ki prejema 40 mg/kg/dan deferoksamina 5 dni na teden (ali temu ekvivalenten odmerek), lahko preide na začetni dnevni odmerek 14 mg/kg/dan deferasiroksa v obliki filmsko obloženih tablet). Če to pomeni dnevni odmerek, ki bi bil nižji od 14 mg/kg telesne mase, je treba spremljati bolnikov odziv in v primerih, ko ne pride do zadostne učinkovitosti, razmisliti o zvišanju odmerka (glejte poglavje 5.1).

#### *Prilagajanje odmerka*

Priporočeno je spremljanje vrednosti feritina v serumu vsak mesec in prilagajanje odmerka deferasiroksa po potrebi vsakih 3 do 6 mesecev glede na trend vrednosti feritina v serumu. Prilagajanje odmerka lahko poteka v korakih po 3,5 do 7 mg/kg, prirediti jih je potrebno odzivu in ciljem

zdravljenja posameznega bolnika (vzdrževanje ali zmanjševanje obremenitve z železom). Pri bolnikih, ki niso ustrezno urejeni ob zdravljenju z odmerkom 21 mg/kg (pri katerih na primer koncentracija feritina v serumu vztraja nad 2.500 µg/l in ne kaže trenda zniževanja s časom), je mogoče razmisliti o uporabi odmerkov do 28 mg/kg. Zaenkrat še ni na voljo veliko podatkov iz izvedenih kliničnih študij o dolgoročni učinkovitosti in varnosti deferasiroksa v obliki disperzibilnih tablet v odmerkih nad 30 mg/kg (264 bolnikov so spremljali povprečno 1 leto po postopnem zviševanju odmerka). Če je bolnik s hemosiderozo zelo slabo urejen ob zdravljenju z odmerki do 21 mg/kg, morda tudi z nadaljnjim zviševanjem odmerka (do največ 28 mg/kg) ne bo prišlo do zadovoljive urejenosti in bo treba pretehtati možnosti drugih načinov zdravljenja. Če bolnik pri zdravljenju z odmerki nad 21 mg/kg ni zadovoljivo urejen, ne sme vztrajati pri zdravljenju s takimi odmerki, ampak je treba, kadar je le mogoče, pretehtati možnosti drugih načinov zdravljenja. Odmerki nad 28 mg/kg niso priporočljivi, saj so na voljo le omejene izkušnje z odmerki nad to vrednostjo (glejte poglavje 5.1).

Ko bolniki, ki se zdravijo z odmerki nad 21 mg/kg, dosežejo urejenost (na primer koncentracijo feritina v serumu vztrajno pod 2.500 µg/l skupaj s trendom zniževanja s časom), je treba razmisliti o postopnem zniževanju odmerka v korakih po 3,5 do 7 mg/kg. Pri bolnikih, pri katerih je koncentracija feritina dosegla ciljno vrednost (običajno med 500 in 1.000 µg/l), je treba razmisliti o postopnem zniževanju odmerka v korakih po 3,5 do 7 mg/kg, da bi koncentracijo feritina v serumu lahko obdržali v okviru ciljnih vrednosti in čim bolj zmanjšali tveganje za prekomerno kelacijo. Če feritin v serumu večkrat pade pod 500 µg/l, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

#### Sindromi talasemije, neodvisni od transfuzij

Terapijo s kelacijo železa je primerno uvesti samo v primeru dokazane preobremenitve z železom (pri koncentraciji železa v jetrih  $\geq 5$  mg Fe/g suhe teže oziroma pri koncentraciji feritina v serumu ves čas  $> 800$  µg/l). Merjenje koncentracije železa v jetrih je metoda izbora pri določanju preobremenitve z železom in jo je treba uporabljati, če je le na razpolago. Pri vseh bolnikih je pri terapiji s kelacijo železa potrebna previdnost, da se čim bolj zmanjša tveganje za prekomerno kelacijo (glejte poglavje 4.4).

Filmsko obložene tablete deferasiroksa imajo večjo biološko uporabnost v primerjavi z disperzibilnimi tabletami deferasiroksa (glejte poglavje 5.2). V primeru prehoda z disperzibilnih tablet na filmsko obložene tablete, mora biti odmerek pri filmsko obloženih tabletah za 30 % nižji od prejšnjega odmerka v obliki disperzibilnih tablet, in sicer naj bo odmerek zaokrožen na najbližjo jakost cele tablete.

Preglednica 2 Priporočeni odmerki pri sindromih talasemije, ki niso odvisni od transfuzij

	<b>filmsko obložene tablete</b>	<b>koncentracija železa v jetrih*</b>	<b>feritin v serumu</b>
<b>začetni odmerek</b>	<b>7 mg/kg/dan</b>	$\geq 5$ mg Fe/g suhe teže	ali $> 800$ µg/l
<b>spremljanje</b>			<b>enkrat na mesec</b>
<b>koraki za prilagajanje</b> (vsakih 3–6 mesecev)	<b>zviševanje</b>	$\geq 7$ mg Fe/g suhe teže	$> 2.000$ µg/l
	<b>zniževanje</b>	$< 7$ mg Fe/g suhe teže	$\leq 2.000$ µg/l
<b>najvišji odmerek</b>	<b>14 mg/kg/dan</b>		
	<b>7 mg/kg/dan</b>		
	pri odraslih pri pediatričnih bolnikih	ni ocenjeno	in $\leq 2.000$ µg/l
<b>prekinitev zdravljenja</b>		<b><math>&lt; 3</math> mg Fe/g suhe teže</b>	<b>ali <math>&lt; 300</math> µg/l</b>
<b>ponovna uvedba</b>		<b>ni priporočena</b>	

\*merjenje koncentracije železa v jetrih je metoda izbora pri določanju preobremenitve z železom

### *Začetni odmerek*

Pri bolnikih, ki imajo katerega od sindromov talasemije, neodvisnih od transfuzij, je priporočen začetni odmerek deferasiroksa v obliki filmsko obloženih tablet 7 mg/kg telesne mase.

### *Prilagajanje odmerka*

Za oceno bolnikovega odziva na zdravljenje in za zmanjšanje tveganja za prekomerno kelacijo je priporočeno vrednost feritina v serumu spremljati vsak mesec (glejte poglavje 4.4). Po vsakih 3 do 6 mesecih zdravljenja je treba razmisliti o zvišanju odmerka v korakih po 3,5 do 7 mg/kg, če je pri bolniku koncentracija železa v jetrih  $\geq 7$  mg Fe/g suhe teže oziroma ima koncentracijo feritina v serumu ves čas  $> 2.000$   $\mu\text{g/l}$  in ta ne kaže trenda zniževanja, bolnik pa zdravilo dobro prenaša. Uporaba odmerkov nad 14 mg/kg ni priporočljiva, saj z odmerki, ki presegajo navedeno vrednost, ni nobenih izkušenj pri bolnikih, ki imajo katerega od sindromov talasemije, neodvisnih od transfuzij.

Pri bolnikih brez izmerjene koncentracije železa v jetrih in s koncentracijo feritina v serumu  $\leq 2.000$   $\mu\text{g/l}$  odmerek ne sme preseči 7 mg/kg.

Bolnikom, ki ste jim odmerek zvišali na  $> 7$  mg/kg, je priporočljivo odmerek znižati na 7 mg/kg ali manj, če se jim koncentracija železa v jetrih zniža pod 7 mg Fe/g suhe teže ali imajo koncentracijo feritina v serumu  $\leq 2.000$   $\mu\text{g/l}$ .

### *Prekinitev zdravljenja*

Ko bolnik doseže zadovoljivo raven železa v telesu (koncentracijo železa v jetrih  $< 3$  mg Fe/g suhe teže ali koncentracijo feritina v serumu  $< 300$   $\mu\text{g/l}$ ), je treba zdravljenje zaključiti. O ponovnem zdravljenju bolnikov, pri katerih pride znova do kopičenja železa zatem, ko so dosegli zadovoljivo raven železa v telesu, ni nobenih podatkov, zato ponovnega zdravljenja ne priporočamo.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Starejši (stari $\geq 65$ let)*

Priporočeno odmerjanje za starejše je enako zgoraj opisanemu. V kliničnih študijah je pri starejših bolnikih pogosteje prihajalo do neželenih učinkov kot pri mlajših bolnikih (zlasti do diareje). Starejše bolnike je treba bolj skrbno spremljati glede neželenih učinkov, zaradi katerih bi bilo morda treba prilagoditi odmerek.

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic uporaba deferasiroksa ni proučena in je kontraindicirana pri bolnikih z oceno očistka kreatinina  $< 60$  ml/min (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### *Okvara jeter*

Uporaba deferasiroksa ni priporočena pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnje C). Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh stopnje B) je treba odmerek znatno znižati in nato postopno zviševati do meje 50 % (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri uporabi deferasiroksa pri takih bolnikih je potrebna previdnost. Pri vseh bolnikih je treba jetrno funkcijo izmeriti pred zdravljenjem, v prvem mesecu zdravljenja vsaka 2 tedna, nato pa jo spremljati vsak mesec (glejte poglavje 4.4).

#### *Pediatrična populacija*

Preobremenitev z železom zaradi transfuzij:

Priporočeno odmerjanje za pediatrične bolnike, ki so stari od 2 do 17 let in imajo preobremenitev z železom zaradi transfuzij, je enako kot za odrasle (glejte poglavje 4.2). Za oceno bolnikovega odziva na zdravljenje in za zmanjšanje tveganja za prekomerno kelacijo je priporočeno vrednost feritina v serumu spremljati vsak mesec (glejte poglavje 4.4). Pri izračunavanju odmerka je treba upoštevati razvojne spremembe telesne mase.

Pri otrocih s preobremenitvijo z železom zaradi transfuzij, starih med 2 in 5 let, je izpostavljenost zdravilu nižja kot pri odraslih (glejte poglavje 5.2). Zato so pri tej starostni skupini lahko potrebni višji odmerki kot pri odraslih. Vendar pa naj bo začetni odmerek enak kot pri odraslih, sledi pa naj mu

individualna titracija.

#### *Sindromi talasemije, neodvisni od transfuzij:*

Pri pediatričnih bolnikih s katerim od sindromov talasemije, neodvisnih od transfuzij, odmerki ne sme presegati 7 mg/kg. Pri teh bolnikih je nujno natančno spremljati koncentracijo železa v jetrih in feritina v serumu, da ne pride do prekomerne kelacije (glejte poglavje 4.4). Poleg merjenja feritina v serumu enkrat mesečno je treba koncentracijo železa v jetrih meriti vsake tri mesece, kadar je koncentracija feritina v serumu  $\leq 800 \mu\text{g/l}$ .

#### *Otroci od rojstva do starosti 23 mesecev:*

Varnost in učinkovitost deferasiroksa pri otrocih od rojstva do starosti 23 mesecev nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

#### Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Filmsko obložene tablete je treba pogoltniti cele z nekaj vode. Za bolnike, ki ne morejo pogoltniti celih tablet, je mogoče filmsko obložene tablete zdrobiti in celoten odmerek primešati mehki hrani, na primer jogurtu ali jabolčni kaši. Bolnik naj odmerek zaužije takoj in v celoti, tako pripravljene odmerka se ne sme shranjevati za kasnejšo uporabo.

Filmsko obložene tablete je treba vzeti enkrat na dan, najbolje vsak dan ob istem času, bolnik pa ga lahko zaužije na prazen želodec ali z lahkim obrokom (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Kombinacija zdravljenja z drugimi kelatorji železa, saj varnost takih kombinacij ni bila ugotovljena (glejte poglavje 4.5).

Bolniki z oceno očistka kreatinina  $< 60 \text{ ml/min}$ .

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Delovanje ledvic

Deferasiroks je bil proučen samo pri bolnikih z izhodiščno koncentracijo kreatinina v serumu v okviru starostno ustreznih normalnih vrednosti.

V kliničnih študijah je pri približno 36 % bolnikov prišlo do zvišanja koncentracije kreatinina v serumu za  $> 33 \%$  na dveh ali več zaporednih obiskih, nekajkrat preko zgornje meje normalnih vrednosti. Ta zvišanja so bila odvisna od odmerka. Približno pri dveh tretjinah bolnikov z zvišanjem koncentracije kreatinina v serumu se je ta vrnila pod raven 33 % zvišanja brez prilagajanja odmerka. Pri preostali tretjini bolnikov se zvišanje koncentracije kreatinina v serumu ni vedno odzvalo na zniževanje odmerka ali prekinitev zdravljenja. V nekaterih primerih so po znižanju odmerka opazili samo stabilizacijo vrednosti kreatinina v serumu. Na podlagi uporabe deferasiroksa v obdobju trženja so poročali o primerih akutne ledvične odpovedi (glejte poglavje 4.8). V nekaterih primerih v obdobju trženja se je slabšanje ledvične funkcije končalo z ledvično odpovedjo, zaradi katere je bilo potrebno začasno ali stalno dializno zdravljenje.

Vzroki zviševanja koncentracije kreatinina v serumu še niso pojasnjeni. Zato je treba posebej pozorno spremljati koncentracijo kreatinina v serumu pri tistih bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki zmanjšujejo delovanje ledvic, in pri tistih, ki prejemajo visoke odmerke deferasiroksa in/ali transfuzije z majhno intenzivnostjo ( $< 7 \text{ ml/kg/mesec}$  koncentriranih eritrocitov ali  $< 2 \text{ enoti/mesec}$  pri odraslem). Čeprav v kliničnih študijah deferasiroksa v obliki disperzibilnih tablet po postopnem zviševanju odmerkov nad  $30 \text{ mg/kg}$  niso opazili povečanega obsega ledvičnih neželenih učinkov, pri uporabi

zdravila v obliki filmsko obloženih tablet v odmerkih nad 21 mg/kg ni mogoče izključiti povečanega tveganja za ledvične neželene učinke.

Pred uvedbo zdravljenja je priporočljivo dvakrat oceniti koncentracijo kreatinina v serumu.

**Koncentracijo kreatinina v serumu, očistek kreatinina** (ocenjen po Cockcroft-Gaultovi ali MDRD formuli pri odraslih in po Schwartzovi formuli pri otrocih) in/ali vrednost cistatina C v serumu **je treba najprej določiti pred začetkom zdravljenja, v prvem mesecu po uvedbi ali spremembi zdravljenja z deferasiromsom (kar vključuje tudi prehod z uporabe ene formulacije zdravila na uporabo druge) jo je treba spremljati tedensko, kasneje pa enkrat mesečno.** Tveganje za zaplete je večje pri bolnikih s predhodno ledvično boleznijo in pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, ki zmanjšujejo delovanje ledvic. Pri bolnikih, pri katerih pride do diareje ali bruhanja, je treba poskrbeti za zadostno hidriranost organizma.

V obdobju trženja zdravila so poročali o pojavu metabolne acidoze med zdravljenjem z deferasiromsom. Večina teh bolnikov je imela okvaro ledvic, renalno tubulopatijo (Fanconijev sindrom), diarejo ali stanja, pri katerih je nastanek kislinsko-baznega neravnovesja znan zaplet. Pri navedenih skupinah bolnikov je potreben nadzor kislinsko-baznega ravnovesja v skladu s kliničnimi indikacijami. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi metabolna acidoza je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z deferasiromsom.

V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki so prejemali deferasiroms, zlasti pri otrocih, poročali o primerih hudih oblik renalne tubulopatije (kot je Fanconijev sindrom) in ledvične odpovedi v povezavi z motnjami zavesti v okviru hiperamoniemične encefalopatije. Pri bolnikih, pri katerih v času zdravljenja z deferasiromsom pride do nepojasnjenih sprememb duševnega stanja, je priporočeno upoštevati možnost, da gre za hiperamoniemično encefalopatijo, in jim meriti koncentracijo amonijaka.



**Preglednica 3** Prilagajanje odmerkov in prekinitev zdravljenja pri spremljanju delovanja ledvic

	<b>kreatinin v serumu</b>		<b>očistek kreatinina</b>
<b>pred začetkom zdravljenja</b>	dvakrat (2x)	in	enkrat (1x)
<b>kontraindicirano</b>			<b>&lt;60 ml/min</b>
<b>spremljanje</b>			
- prvi mesec po začetku zdravljenja ali spremembi odmerka (tudi po prehodu z ene formulacije na drugo)	enkrat na teden	in	enkrat na teden
- kasneje	enkrat na mesec	in	enkrat na mesec
<b>znižanje dnevnega odmerka za 7 mg/kg/dan</b> (v obliki filmsko obloženih tablet), če je znižanje navedenih parametrov ledvične funkcije prisotno pri <b>dveh</b> zaporednih obiskih in ga ni mogoče pripisati drugim vzrokom			
odrasli bolniki	>33 % nad povprečjem vrednosti pred zdravljenjem	in	znižanje pod spodnjo mejo normale (<90 ml/min)
pediatrični bolniki	nad starostno ustrezno zgornjo mejo normale	in/ali	znižanje pod spodnjo mejo normale (<90 ml/min)
<b>prekinitev zdravljenja po znižanju odmerka , če:</b>			
odrasli in pediatrični bolniki	vrednost vztraja >33 % nad povprečjem vrednosti pred zdravljenjem	in/ali	znižanje pod spodnjo mejo normale (<90 ml/min)

Glede na klinično stanje posameznika se lahko zdravljenje ponovno uvede.

O znižanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja velja razmisliti tudi v primeru patoloških vrednosti označevalcev tubulne funkcije in/ali če je to klinično indicirano:

- pri proteinuriji (preiskavo je treba izvesti pred začetkom zdravljenja, nato pa enkrat na mesec),
- v primeru glikozurije pri tistih, ki nimajo sladkorne bolezni, in v primeru nizkih koncentracij kalija, fosfatov, magnezija ali uratov v serumu, fosfaturije in aminoacidurije (s spremljanjem po potrebi).

O renalni tubulopatiji so poročali večinoma pri otrocih in mladostnikih, ki so imeli beta talasemijo in so prejeli deferasiroks.

Bolnika je treba napotiti k nefrologu in pretehtati možnost nadaljnjih specialističnih preiskav (kot je ledvična biopsija), če kljub znižanju odmerka in prekinitvi zdravljenja pride do naslednjega:

- koncentracija kreatinina v serumu ostane pomembno zvišana in
- vztraja tudi patološka vrednost katerega od drugih označevalcev tubulne funkcije (npr. proteinurija, Fanconijev sindrom).

#### Delovanje jeter

Pri bolnikih, zdravljenih z deferasiroksom, so opazili zvišanje vrednosti testov jetrne funkcije. V obdobju trženja so poročali o primerih odpovedi jeter, od katerih se jih je nekaj končalo s smrtjo. Pri bolnikih, ki prejemajo deferasiroks, zlasti pri otrocih, lahko pride do hudih oblik ledvične odpovedi v povezavi z motnjami zavesti v okviru hiperamoniemične encefalopatije. Pri bolnikih, pri katerih v času zdravljenja z deferasiroksom pride do nepojasnjenih sprememb duševnega stanja, je priporočeno upoštevati možnost, da gre za hiperamoniemično encefalopatijo, in jim meriti koncentracijo amonijaka. Pri bolnikih s težavami, ki povzročajo izgubo tekočine, (kot sta diareja in bruhanje), zlasti

pri otrocih z akutno boleznijo, je treba poskrbeti za zadostno hidriranost organizma. V večini poročil o odpovedi jeter je šlo za bolnike s pomembnimi boleznimi, med drugim z že prej prisotno cirozo jeter. Vendar pa ni mogoče izključiti, da bi imel pri tem deferasiroks lahko vlogo dejavnika, ki dodatno prispeva k takemu stanju ali ga poslabša (glejte poglavje 4.8).

Transaminaze v serumu, bilirubin in alkalno fosfatazo je priporočljivo pregledovati pred začetkom zdravljenja, nato pa v prvem mesecu vsaka 2 tedna, kasneje pa enkrat mesečno. V primeru persistentnega in progresivnega zvišanja koncentracij transaminaz v serumu, ki ga ni mogoče pripisati drugim vzrokom, je treba zdravljenje z deferasiroksom prekiniti. Po razjasnitvi vzroka za nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije ali po vrnitvi na normalne vrednosti je mogoče pretehtati previdno ponovno uvedbo zdravljenja z nižjim odmerkom in kasnejšim postopnim zviševanjem odmerka.

Uporaba deferasiroksa ni priporočena pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnje C) (glejte poglavje 5.2).

#### Preglednica 4 Povzetek varnostnih priporočil za spremljanje bolnika

<b>Preiskava</b>	<b>Pogostnost</b>
kreatinin v serumu	dvakrat pred začetkom zdravljenja; prvi mesec zdravljenja ali po spremembi odmerka (tudi po prehodu z ene formulacije na drugo) enkrat na teden, nato enkrat na mesec
očistek kreatinina in/ali cistatin C v serumu	pred začetkom zdravljenja; prvi mesec zdravljenja ali po spremembi odmerka (tudi po prehodu z ene formulacije na drugo) enkrat na teden; nato enkrat na mesec
proteinurija	pred začetkom zdravljenja; nato enkrat na mesec
drugi kazalci ledvične tubulne funkcije (kot so glukozurija pri bolnikih, ki nimajo sladkorne bolezni, nizke vrednosti kalija, fosfatov, magnezija ali uratov v serumu, fosfaturija, aminoacidurija)	po potrebi
aminotransferaze v serumu, bilirubin, alkalna fosfataza	pred začetkom zdravljenja; prvi mesec zdravljenja vsaka 2 tedna; nato enkrat na mesec
pregled sluha in vida	pred zdravljenjem, nato enkrat na leto
telesna masa, telesna višina in spolni razvoj	pred začetkom zdravljenja, enkrat na leto pri pediatričnih bolnikih

Pri bolnikih z nižjo pričakovano življenjsko dobo (kot je na primer pri mielodisplastičnih sindromih z visokim tveganjem) je lahko korist, ki jo prinaša deferasiroks, omejena in ne dosega vedno ravnih tveganja, zlasti kadar bi se zaradi drugih sočasno prisotnih bolezni lahko povečalo tveganje za neželene učinke. Iz tega razloga pri navedenih bolnikih zdravljenje z deferasiroksom ni priporočeno.

Pri starejših bolnikih je potrebna previdnost zaradi pogostejših neželenih učinkov (zlasti zaradi diareje).

Podatki pri otrocih s talasemijo, neodvisno od transfuzij, so zelo omejeni (glejte poglavje 5.1). Posledično je treba zdravljenje z deferasiroksom skrbno spremljati z namenom odkrivanja neželenih učinkov in slediti obremenitvi z železom pri pediatrični populaciji. Poleg tega se mora zdravnik pred

začetkom zdravljenja otrok s težko preobremenitvijo z železom z deferasiromsom zavedati, da posledice pri dolgotrajnem zdravljenju teh bolnikov trenutno niso znane.

### Gastrointestinalne bolezni

Pri bolnikih, ki so jemali deferasiroms, vključno z otroci in mladostniki, so opisovali ulceracije in krvavitve v zgornjem delu gastrointestinalnega trakta. Pri nekaterih bolnikih so opažali številne ulkuse (glejte poglavje 4.8). Poročali so o ulkusih, pri katerih se je kot zaplet pojavila perforacija prebavil. Obstajajo tudi poročila o gastrointestinalnih krvavitvah, ki so se končale s smrtjo, zlasti pri starejših bolnikih s hematološko maligno boleznijo in/ali z znižano koncentracijo trombocitov. Zdravniki in bolniki morajo biti ves čas zdravljenja z deferasiromsom pozorni na znake in simptome ulceracij in krvavitev gastrointestinalnega trakta, v primeru suma na resen gastrointestinalni neželeni učinek pa nemudoma začeti z dodatnimi pregledi in zdravljenjem. Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki jemljejo deferasiroms v kombinaciji z učinkovinami, za katere je znano, da lahko povzročajo ulkuse, kot so nesteroidna protivnetna zdravila, kortikosteroidi ali peroralni difosfonati, pri bolnikih, ki prejemajo antikoagulate, in pri bolnikih s koncentracijo trombocitov, ki je nižja od  $50.000/\text{mm}^3$  ( $50 \times 10^9/l$ ) (glejte poglavje 4.5).

### Kožne bolezni

Med zdravljenjem z deferasiromsom se lahko pojavijo kožni izpuščaji. Izpuščaji večinoma spontano izzvenijo. Če je treba zdravljenje prekiniti, je po izginotju izpuščaja mogoče ponovno uvesti zdravljenje z nižjim odmerkom in kasnejšim postopnim zviševanjem odmerka. V hudih primerih je mogoče ponovno uvesti zdravljenje v kombinaciji s kratkotrajno uporabo peroralnih steroidov. Poročali so hudih kožnih neželenih reakcijah (SCAR - severe cutaneous adverse reactions), med drugim o Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS), toksični epidermalni nekrolizi (TEN) in reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), ki so lahko življenjsko nevarni oziroma smrtni. V primeru suma na katerokoli hudo kožno reakcijo je treba deferasiroms bolniku takoj ukiniti, ponovno pa se mu ga ne sme več predpisati. Ob predpisovanju zdravila je treba bolnike opozoriti na znake in simptome hudih kožnih reakcij in jih skrbno spremljati.

### Preobčutljivostne reakcije

Poročali so o primerih resnih preobčutljivostnih reakcij (kot sta anafilaksija in angioedem) pri bolnikih, ki so prejemali deferasiroms. V večini primerov je reakcija nastopila v prvem mesecu zdravljenja (glejte poglavje 4.8). V primeru takih reakcij je treba zdravljenje z deferasiromsom prekiniti in ustrezno strokovno ukrepati. Pri bolnikih, pri katerih se je pojavila preobčutljivostna reakcija, se deferasiromsa ne sme ponovno uvesti zaradi tveganja za nastanek anafilaktičnega šoka (glejte poglavje 4.3).

### Vid in sluh

Poročali so o motnjah sluha (slabši sluh) in vida (motnjava leče) (glejte poglavje 4.8). Testiranje sluha in vida (vključno s fundoskopijo) je priporočljivo pred začetkom zdravljenja in nato v rednih intervalih (vsakih 12 mesecev). Ob odkritju motenj med zdravljenjem je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka ali o prekinitvi zdravljenja.

### Bolezni krvi

V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so prejemali deferasiroms, poročali o levkopeniji, trombocitopeniji ali pancitopeniji (oziroma o poslabšanju navedenih citopenij) in o poslabšanju anemije. Pri večini teh bolnikov so bile že prej prisotne hematološke bolezni, ki so pogosto povezane z depresijo kostnega mozga, vendar ni mogoče izključiti možnosti, da deferasiroms prispeva k nastopu citopenije ali jo poslabša. Pri bolnikih, pri katerih pride do nepojasnjene citopenije, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

### Drugo

Priporočeno je mesečno spremljanje vrednosti feritina v serumu zaradi presoje bolnikovega odziva na zdravljenje in za preprečevanje prekomerne kelacije (glejte poglavje 4.2). Znižanje odmerka oziroma natančnejše spremljanje ledvične in jetrne funkcije ter vrednosti feritina v serumu je priporočeno v obdobjih zdravljenja z visokimi odmerki in takrat, ko so vrednosti feritina v serumu blizu okvira

ciljnih vrednosti. Če vrednosti feritina v serumu večkrat padejo pod 500 µg/l (če gre za preobremenitev z železom zaradi transfuzij) oziroma pod 300 µg/l (pri sindromih talasemije, neodvisnih od transfuzij), je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Izvide meritev vrednosti kreatinina, feritina in transaminaz v serumu je treba beležiti in redno ocenjevati njihove trende.

V dveh kliničnih študijah rast in spolno dozorevanje pediatričnih bolnikov, zdravljenih z deferasiroksom do 5 let, nista bila motena (glejte poglavje 4.8). Vendar pa je pri pediatričnih bolnikih s preobremenitvijo z železom zaradi transfuzij kot splošni previdnostni ukrep treba izmeriti telesno maso in telesno višino ter oceniti spolno dozorevanje pred začetkom zdravljenja in jih nato spremljati v rednih intervalih (vsakih 12 mesecev).

Motnje delovanja srca so znan zaplet pri hudi preobremenitvi z železom. Pri bolnikih s hudo preobremenitvijo z železom je treba med dolgotrajnim zdravljenjem z deferasiroksom spremljati delovanje srca.

#### Pomožne snovi

Zdravilo Deferasiroks Accord vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Zdravilo Deferasiroks Accord vsebuje ricinusovo olje. To zdravilo lahko povzroči želodčne motnje in drisko.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Varnost uporabe deferasiroksa v kombinaciji z drugimi kelatorji železa ni bila ugotovljena. Zato se ga ne sme uporabljati v kombinaciji z drugimi kelatorji železa (glejte poglavje 4.3).

##### Medsebojno delovanje s hrano

Pri jemanju deferasiroksa v obliki filmsko obloženih tablet skupaj z obrokom z visoko vsebnostjo maščob se je njegova  $C_{max}$  zvišala (za 29 %). Filmsko obložene tablete deferasiroksa je mogoče jemati bodisi na prazen želodec ali z lahkim obrokom, najbolje vsak dan ob istem času (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

##### Zdravila, ki lahko zmanjšajo sistemsko izpostavljenost deferasiroksu

Presnova deferasiroksa je odvisna od encimov UGT. V študiji pri zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba deferasiroksa (v enkratnem odmerku 30 mg/kg v obliki disperzibilnih tablet) in močnega induktorja UGT rifampicina (v ponavljajočih se odmerkih po 600 mg/dan) povzročila zmanjšano izpostavljenost deferasiroksu za 44 % (90% IZ: 37 % - 51 %). Zato lahko sočasna uporaba deferasiroksa z močnimi induktorji UGT (kot so rifampicin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, ritonavir) zmanjša učinkovitost deferasiroksa. V obdobju jemanja te kombinacije zdravil in še po njem je treba spremljati bolnikove vrednosti feritina v serumu in po potrebi prilagajati odmere deferasiroksa.

V mehanistični študiji za določanje stopnje enterohepatičnega kroženja jeolestiramin pomembno znižal izpostavljenost deferasiroksu (glejte poglavje 5.2).

##### Medsebojno delovanje z midazolamom in drugimi zdravili, katerih presnova poteka s CYP3A4

V študiji pri zdravih prostovoljcih je sočasen vnos deferasiroksa v obliki disperzibilnih tablet in midazolama (predstavnik substratov CYP3A4) povzročil zmanjšano izpostavljenost midazolamu za 17 % (90% IZ: 8 %-26 %). V klinični praksi je ta učinek lahko bolj izrazit. Zato je zaradi možnosti zmanjšane delovanja zdravil potrebna previdnost pri kombiniranju deferasiroksa s snovmi, katerih presnova poteka s CYP3A4 (na primer s ciklosporinom, s simvastatinom, s hormonskimi

kontraceptivi, z bepridilom in z ergotaminom).

#### Medsebojno delovanje z repaglinidom in drugimi zdravili, katerih presnova poteka s CYP2C8

V študiji pri zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba deferasiroksa kot zmernega zaviralca CYP2C8 (v odmerku 30 mg/kg dnevno v obliki disperzibilnih tablet) in repaglinida, substrata CYP2C8, danega v enkratnem odmerku 0,5 mg, povečala AUC repaglinida za približno 2,3-krat (90% IZ: [2,03-2,63]) in zvišala njegovo  $C_{max}$  za približno 1,6-krat (90% IZ [1,42-1,84]). Ker medsebojnega delovanja pri odmerkih repaglinida nad 0,5 mg niso ugotovili, se je treba sočasni uporabi deferasiroksa in repaglinida izogibati. Če je uporaba kombinacije teh dveh zdravil nujna, je treba bolnika skrbno klinično spremljati in mu meriti koncentracijo glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4). Interakcij med deferasiroksom in drugimi substrati CYP2C8, kot je paklitaksel, ni mogoče izključiti.

#### Medsebojno delovanje s teofilinom in drugimi zdravili, katerih presnova poteka s CYP1A2

V študiji pri zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba deferasiroksa kot zaviralca CYP1A2 (v ponavljajočih se odmerkih po 30 mg/kg/dan v obliki disperzibilnih tablet) in substrata CYP1A2 teofilina (v enkratnem odmerku 120 mg) povečala AUC teofilina za 84 % (90-odstotni IZ: 73 % do 95 %). Uporaba enkratnega odmerka ni vplivala na najvišjo koncentracijo  $C_{max}$ , pri kroničnem odmerjanju pa je mogoče pričakovati zviševanje najvišje koncentracije  $C_{max}$  teofilina. Iz tega razloga sočasna uporaba deferasiroksa in teofilina ni priporočena. Če se deferasiroks in teofilin uporabljata sočasno, je treba razmisliti o spremljanju koncentracije teofilina in znižanju odmerka teofilina. Interakcije med deferasiroksom in drugimi substrati CYP1A2 ni mogoče izključiti. Za učinkovine, ki se pretežno presnavljajo s CYP1A2 in imajo ozek terapevtski indeks, (na primer klozapin in tizanidin) veljajo enaka priporočila kot za teofilin.

#### Drugi podatki

Sočasna uporaba deferasiroksa in antacidov, ki vsebujejo aluminij, ni bila uradno proučena. Čeprav ima deferasiroks manjšo afiniteto do aluminija kot do železa, ni priporočljivo jemati tablet z deferasiroksom sočasno z antacidi, ki vsebujejo aluminij.

Sočasna uporaba deferasiroksa z učinkovinami, za katere je znano, da lahko povzročajo ulkuse, na primer z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (vključno z visokimi odmerki acetylsalicilne kisline), s kortikosteroidi ali s peroralnimi difosfonati, lahko poveča tveganje za gastrointestinalno toksičnost (glejte poglavje 4.4). Sočasna uporaba deferasiroksa z antikoagulantmi lahko tudi poveča tveganje za gastrointestinalne krvavitve. V primerih uporabe deferasiroksa v kombinaciji z navedenimi učinkovinami je treba bolnike natančno klinično pregledovati.

Sočasna uporaba deferasiroksa z busulfanom je povečala izpostavljenost busulfanu (AUC), vendar ostaja mehanizem te interakcije nejasen. Če je mogoče, je treba izvesti oceno farmakokinetičnih parametrov (AUC, očistka) poskusnega odmerka busulfana za osnovo prilagajanja odmerka.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Za deferasiroks ni na voljo kliničnih podatkov od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu. Študije na živalih so pokazale določen vpliv na sposobnost razmnoževanja ob odmerkih, ki so bili toksični za mater (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Iz varnostnih razlogov je priporočljivo, da se zdravila Deferasiroks Accord med nosečnostjo ne uporablja, razen če je to nujno potrebno.

Zdravilo Deferasiroks Accord lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov (glejte poglavje 4.5). Priporočeno je, da ženske v rodni dobi v času uporabe zdravila Deferasiroks Accord uporabljajo dodatne ali druge nehormonske metode kontracepcije.

### Dojenje

V študijah na živalih se je pokazalo, da se deferasiroks hitro in v veliki meri izloča v materino mleko. Učinka na mladiče niso opazili. Ni znano, ali se deferasiroks izloča v človeško mleko. Dojenje v času

jemanja zdravila Deferasiroks Accord ni priporočljivo.

#### Plodnost

Podatkov o vplivu na plodnost pri človeku ni na voljo. Na živalih niso ugotovili nobenih neželenih učinkov na plodnost samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Deferasiroks Accord ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolniki, pri katerih pride do redkega neželenega učinka omotičnosti, morajo biti pri vožnji in upravljanju strojev previdni (glejte poglavje 4.8).

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Najpogostejši učinki, zabeleženi med kroničnim zdravljenjem v izvedenih kliničnih študijah z disperzibilnimi tabletami z deferasiroksom pri odraslih in pediatričnih bolnikih, vključujejo gastrointestinalne motnje (predvsem navzeo, bruhanje, diarejo ali bolečino v trebuhu) in kožni izpuščaj. O diareji poročajo pogosteje pri pediatričnih bolnikih starih od 2 do 5 let in pri starejših. Ti učinki so odvisni od odmerka, večinoma so blagi do zmerni, v glavnem prehodnega značaja in večinoma izzvenijo tudi ob nadaljevanju zdravljenja.

V kliničnih študijah je pri približno 36 % bolnikov prišlo do od odmerka odvisnega zvišanja koncentracije kreatinina v serumu, čeprav je ta večinoma ostala v mejah normalnih vrednosti. V prvem letu zdravljenja so tako pri pediatričnih kot pri odraslih bolnikih z beta talasemijo in s preobremenitvijo z železom opažali zmanjšanje povprečne vrednosti očistka kreatinina, vendar se po podatkih te vrednosti v nadaljnjih letih zdravljenja ne zmanjšujejo več. Poročali so o zvišanju vrednosti jetrnih aminotransferaz. Za spremljanje varnosti je priporočeno pripraviti razpored določanja ledvičnih in jetrnih parametrov. Občasno pride do težav s sluhom (slabšanje sluha) in vidom (motnjave leče), zato so priporočeni vsakoletni pregledi (glejte poglavje 4.4).

Pri uporabi deferasiroksa so poročali o hudih kožnih neželenih reakcijah (SCAR), med drugim o Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS), toksični epidermalni nekrolizi (TEN) in reakcijah na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) (glejte poglavje 4.4).

#### Tabelaričen prikaz neželenih učinkov

Neželeni učinki so spodaj razvrščeni po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

#### Preglednica 5: Neželeni učinki

<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	neznana pogostnost: pancitopenija <sup>1</sup> , trombocitopenija <sup>1</sup> , poslabšanje anemije <sup>1</sup> , nevtropenija <sup>1</sup>
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	neznana pogostnost: preobčutljivostne reakcije (med drugim anafilaktične reakcije in angioedem) <sup>1</sup>
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	neznana pogostnost: metabolična acidoza <sup>1</sup>
<b>Psihiatrične motnje</b>	občasni: tesnoba, motnje spanja
<b>Bolezni živčevja</b>	pogosti: glavobol občasni: omotičnost
<b>Očesne bolezni</b>	

občasni:	katarakta, makulopatija
redki:	optični nevritis
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	
občasni:	gluhost
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	
občasni:	bolečina v grlu
<b>Bolezni prebavil</b>	
pogosti:	diareja, zaprtost, bruhanje, navzea, bolečina v trebuhu, napenjanje v trebuhu, dispepsija
občasni:	gastrointestinalne krvavitve, želodčni ulkus (vključno s številnimi ulkusi), ulkus dvanajstnika, vnetje želodčne sluznice
redki:	vnetje požiralnika
neznana pogostnost:	perforacija prebavil <sup>1</sup> , akutni pankreatitis <sup>1</sup>
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	
pogosti:	zvišane vrednosti transaminaz
občasni:	hepatitis, žolčni kamni
neznana pogostnost:	odpoved jeter <sup>1,2</sup>
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
pogosti:	izpuščaj, srbenje
občasni:	motnje pigmentacije
redki:	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)
neznana pogostnost:	Stevens-Johnsonov sindrom <sup>1</sup> , preobčutljivostni vaskulitis <sup>1</sup> , urtikarija <sup>1</sup> , multiformni eritem <sup>1</sup> , alopecija <sup>1</sup> , toksična epidermalna nekroliza (TEN) <sup>1</sup>
<b>Bolezni sečil</b>	
zelo pogosti:	zvišana koncentracija kreatinina v krvi
pogosti:	proteinurija
občasni:	bolezen ledvičnih tubulov <sup>2</sup> (pridobljeni Fanconijev sindrom), glikozurija
neznana pogostnost:	akutna ledvična odpoved <sup>1,2</sup> , tubulointersticijski nefritis <sup>1</sup> , ledvični kamni <sup>1</sup> , renalna tubularna nekroza <sup>1</sup>
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
občasni:	zvišana telesna temperatura, otekanje, utrujenost

<sup>1</sup> neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja. Izhajajo iz spontanah poročil, pri katerih ni vedno mogoče zanesljivo določiti pogostnosti ali vzročne povezave z izpostavljenostjo zdravilu.

<sup>2</sup> Poročali so o hudih oblikah v povezavi z motnjami zavesti v okviru hiperamoniemične encefalopatije.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

O žolčnih kamnih in z njimi povezanimi boleznimi žolčnika in žolčevodov so poročali pri približno 2 % bolnikov. Pri 2 % bolnikov so opisovali neželene učinke zdravila v obliki zvišanja vrednosti jetrnih transaminaz. Zvišanja vrednosti transaminaz, ki so bila večja od 10-kratne zgornje meje normalne vrednosti in so kazala na hepatitis, so bila občasna (0,3 %). V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so se zdravili z deferasirom v obliki disperzibilnih tablet, posebno pri tistih, ki so imeli že prej cirozo jeter, poročali o odpovedi jeter, ki se je včasih končala s smrtjo (glejte poglavje 4.4). V obdobju trženja zdravila so poročali o pojavu metabolne acidoze. Večina teh bolnikov je imela okvaro ledvic, renalno tubulopatijo (Fanconijev sindrom), diarejo ali stanja, pri katerih je nastanek kislinsko-baznega neravnovesja znan zaplet (glejte poglavje 4.4). Opažali so tudi primere hudega akutnega pankreatitisa brez dokumentiranih predhodnih bolezni žolčevodov. Kot pri drugih vrstah zdravljenja s kelatorji železa, so tudi pri bolnikih, zdravljenih z deferasirom, občasno opazili izgubo sluha za visoke frekvence in motnjavo leče (zgodnje katarakte) (glejte poglavje 4.4).

### Očistek kreatinina pri preobremenitvi z železom zaradi transfuzij krvi

V retrospektivni metaanalizi podatkov 2.102 odraslih in pediatričnih bolnikov z beta talasemijo in s preobremenitvijo z železom zaradi transfuzij krvi, ki so jih zdravili z deferasiroksom v obliki disperzibilnih tablet v okviru dveh randomiziranih kliničnih študij in štirih odprtih študij s trajanjem zdravljenja do pet let, so v prvem letu zdravljenja pri odraslih bolnikih opazili znižanje povprečne vrednosti očistka kreatinina za 13,2 % (95 % IZ: -14,4 % do -12,1 %; n=935), pri pediatričnih bolnikih pa za 9,9 % (95 % IZ: -11,1 % do -8,6 %; n=1.142). Pri 250 bolnikih, ki so jih spremljali do pet let, v naslednjih letih niso opazili nadaljnjega zniževanja povprečne vrednosti očistka kreatinina.

### Klinične študije pri bolnikih s sindromi talasemije, neodvisnimi od transfuzij

V enoletni študiji pri bolnikih, ki imajo preobremenitev z železom in katerega od sindromov talasemije, neodvisnih od transfuzij, (prejemali so disperzibilne tablete v odmerku 10 mg/kg/dan) so bili najbolj pogosti s študijskim zdravilom povezani neželeni učinki naslednji: diareja (9,1 %), izpuščaj (9,1 %) in navzea (7,3 %). O nenormalni koncentraciji kreatinina v serumu so poročali pri 5,5 % bolnikov, o nenormalni vrednosti očistka kreatinina pa pri 1,8 % bolnikov. O zvišanih vrednostih jetrnih aminotransferaz, ki so presegle 2-kratnik izhodiščne vrednosti in 5-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti, so poročali pri 1,8 % bolnikov.

### Pediatrična populacija

V dveh kliničnih študijah rast in spolno dozorevanje pediatričnih bolnikov, zdravljenih z deferasiroksom do 5 let, nista bila motena (glejte poglavje 4.4).

Pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 do 5 let, so pogosteje poročali o diareji kot pri starejših bolnikih.

O renalni tubulopatiji so poročali večinoma pri otrocih in mladostnikih, ki so deferasiroks prejemali zaradi beta talasemije. Po poročilih iz obdobja trženja zdravila je do primerov metabolne acidoze v velikem deležu prišlo pri otrocih v sklopu Fanconijevega sindroma.

Poročali so o akutnem pankreatitisu, zlasti pri otrocih in mladostnikih.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Zgodnji znaki akutnega prevelikega odmerjanja so učinki na prebavila, kot so bolečine v trebuhu, diareja, navzea in bruhanje. Poročali so o motenem delovanju jeter in ledvic, vključno s primeri zvišanih vrednosti jetrnih encimov in kreatinina, ki so se normalizirale po prekinitvi zdravljenja. Pomotoma apliciran enkratni odmerek 90 mg/kg je povzročil Fanconijev sindrom, ki pa je po zdravljenju izzvenel.

Za deferasiroks ni specifičnega antidota. Za zdravljenje v primeru prevelikega odmerjanja so lahko indicirani običajni ukrepi, pa tudi simptomatsko zdravljenje, če je medicinsko upravičeno.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Kelirajoča sredstva za zdravljenje akutnih zastrupitev z železom, oznaka ATC: V03AC03

### Mehanizem delovanja

Deferasiroks je peroralno aktiven kelator, ki je visoko selektiven za trovalentno železo (III). Je



trovalenten ligand, ki veže železo z visoko afiniteto v razmerju 2:1. Deferasiroks pospešuje izločanje železa iz organizma, prvenstveno z blatom. Deferasiroks ima nizko afiniteto do cinka in bakra in ne povzroča trajno nizkih serumskih koncentracij teh kovin.

#### Farmakodinamični učinki

V presnovni študiji ravnovesja železa je pri odraslih bolnikih s talasemijo in preobremenitvijo z železom deferasiroks v dnevnom odmerku 10, 20 in 40 mg/kg (v obliki disperzibilnih tablet) povzročil povprečno neto ekskrecijo 0,119, 0,329 oziroma 0,445 mg Fe/kg telesne mase/dan.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Klinične študije za vrednotenje učinkovitosti so bile izvedene z deferasiroksom v obliki disperzibilnih tablet.

Deferasiroks so raziskovali pri 411 odraslih (starih 16 let ali več) in 292 pediatričnih bolnikih (starih od 2 do 16 let) s kronično preobremenitvijo z železom zaradi transfuzij krvi. Od pediatričnih bolnikov jih je bilo 52 starih od 2 do 5 let. Osnovne bolezni, zaradi katerih so bile potrebne transfuzije, so vključevale beta talasemijo, srpastocelično anemijo in druge prirojene in pridobljene anemije (mielodisplastični sindrom, Diamond-Blackfan sindrom, aplastično anemijo in druge zelo redke anemije).

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih z beta talasemijo in s pogostimi transfuzijami je vsakodnevno zdravljenje z deferasiroksom v obliki disperzibilnih tablet z odmerki 20 in 30 mg/kg v obdobju enega leta povzročilo zmanjšanje kazalcev celotnega železa v organizmu: koncentracija železa v jetrih se je znižala v povprečju za približno 0,4 oziroma 8,9 mg Fe/g jeter (suhe teže bioptičnega materiala (suhe teže)), vrednost feritina v serumu pa se je v povprečju znižala za približno 36 oziroma 926 µg/l. Pri enakih odmerkih je bilo razmerje med izločanjem in privzemom železa 1,02 (kar kaže na neto ravnovesje železa) oziroma 1,67 (kar kaže na neto odstranjevanje železa). Deferasiroks je povzročil podobne odzive tudi pri bolnikih z drugimi anemijami in s preobremenitvijo z železom. Dnevni odmerek 10 mg/kg (v obliki disperzibilnih tablet) v obdobju enega leta je lahko vzdrževal koncentraciji železa v jetrih in feritina v serumu ter vzpostavil neto ravnovesje železa pri bolnikih, ki so poredko prejeli transfuzije ali so prejeli izmenjalne transfuzije. Vrednost feritina v serumu, ki so jo spremljali mesečno, je odražala spremembe v koncentraciji železa v jetrih, kar nakazuje, da se lahko trende vrednosti feritina v serumu uporabi za spremljanje odziva na zdravljenje. Omejeni klinični podatki (29 bolnikov z normalnim delovanjem srca ob izhodišču), pridobljeni z magnetnoresonančnim slikanjem (MRI), kažejo, da zdravljenje z deferasiroksom v odmerku 10-30 mg/kg/dan (v obliki disperzibilnih tablet) v obdobju 1 leta lahko zniža tudi koncentracije železa v srcu (v povprečju se je MRI T2\* podaljšal z 18,3 na 23,0 milisekunde).

Osnovna analiza podatkov ključne primerjalne študije s 586 bolniki z beta talasemijo in s preobremenitvijo z železom zaradi transfuzij ni dokazala neinferiornosti deferasiroksa v obliki disperzibilnih tablet v primerjavi z deferoksaminom v analizi celotne populacije bolnikov. Naknadna analiza te študije pa je pokazala, da so bili kriteriji za neinferiornost doseženi pri podskupini bolnikov, pri katerih je bila koncentracija železa v jetrih  $\geq 7$  mg Fe/g suhe teže, zdravljeni pa so bili bodisi z deferasiroksom v obliki disperzibilnih tablet (20 in 30 mg/kg) ali deferoksaminom (35 do  $\geq 50$  mg/kg). Pri bolnikih s koncentracijo železa v jetrih  $< 7$  mg Fe/g suhe teže, zdravljenih bodisi z deferasiroksom v obliki disperzibilnih tablet (5 in 10 mg/kg) ali deferoksaminom (20 do 35 mg/kg) pa neinferiornost ni bila ugotovljena zaradi neuravnoteženega odmerjanja obeh kelatorjev. Do te neuravnoteženosti je prišlo zato, ker so bolnikom, ki so že pred študijo jemali deferoksamin, dovolili obdržati enak odmerek v študiji, čeprav je bil višji kot ga je sicer določal protokol. V to ključno študijo je bilo vključenih 56 bolnikov mlajših od 6 let, od teh jih je 28 prejelo deferasiroks v obliki disperzibilnih tablet.

Na osnovi predkliničnih in kliničnih študij je postalo razvidno, da je deferasiroks v obliki disperzibilnih tablet lahko prav tako učinkovit kot deferoksamin, če se ga uporablja v razmerju odmerkov 2:1 (to je odmerek deferasiroksa v obliki disperzibilnih tablet, ki je številčno enak polovici odmerka deferoksamina). Za odmerjanje deferasiroksa v obliki filmsko obloženih tablet je mogoče uporabiti razmerje odmerkov 3:1 (to je odmerek deferasiroksa v obliki filmsko obloženih tablet, ki je številčno enak eni tretjini odmerka deferoksamina). Vendar pa tega priporočila za odmerjanje niso

prospektivno ocenili v kliničnih študijah.

Poleg tega je pri bolnikih s koncentracijo železa v jetrih  $\geq 7$  mg Fe/g suhe teže in z različnimi redkimi vrstami anemije ali s srpastocelično anemijo deferasiroks v obliki disperzibilnih tablet v odmerkih do 20 in 30 mg/kg povzročil primerljivo znižanje koncentracije železa v jetrih in feritina v serumu v primerjavi z bolniki z beta talasemijo.

V 5-letni opazovalni študiji, v kateri je deferasiroks prejemale 267 otrok, ki so bili ob vključitvi stari od 2 do manj kot 6 let in so imeli transfuzijsko hemosiderozo, ni bilo klinično pomembnih razlik v profilih varnosti in prenašanja deferasiroksa med pediatričnimi bolniki v starosti od 2 do manj kot 6 let in celotno populacijo odraslih ter starejših pediatričnih bolnikov. To vključuje tudi podobno pogostnost zvišanj vrednosti kreatinina v serumu za  $>33$  % in preko zgornje meje normalnih vrednosti na dveh ali več zaporednih obiskih (3,1 %) in podobno pogostnost zvišanja vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) na več kot 5-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (4,3 %). O enkratnem zvišanju vrednosti alanin aminotransferaze so poročali pri 20,0 %, o enkratnem zvišanju vrednosti aspartat aminotransferaze pa pri 8,3 % od 145 bolnikov, ki so v celoti zaključili študijo.

V študiji za oceno varnosti uporabe deferoksamina v obliki filmsko obloženih tablet in disperzibilnih tablet so 173 odraslih in pediatričnih bolnikov s talasemijo, odvisno od transfuzij, ali z mielodisplastičnim sindromom zdravili 24 tednov. Pri uporabi filmsko obloženih tablet in disperzibilnih tablet so opažali primerljiv varnostni profil.

Pri bolnikih s katerim od sindromov talasemije, neodvisnim od transfuzij, in preobremenitvijo z železom, so ocenjevali zdravljenje z deferasiroksom v obliki disperzibilnih tablet v enoletni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji. Študija je primerjala učinkovitost dveh različnih shem zdravljenja z deferasiroksom v obliki disperzibilnih tablet (začetni odmerki so bili 5 in 10 mg/kg/dan, v vsaki skupini pa je bilo 55 bolnikov) ter primerjalno s placebom (56 bolnikov). V študijo je bilo vključenih 145 odraslih in 21 pediatričnih bolnikov. Primarni parameter učinkovitosti je bila sprememba koncentracije železa v jetrih od izhodiščne vrednosti po 12 mesecih študije. Eden izmed sekundarnih parametrov učinkovitosti je bila sprememba vrednosti feritina v serumu med izhodiščno vrednostjo in zadnjo četrtino študije. Pri začetnem odmerku 10 mg/kg/dan je deferasiroks v obliki disperzibilnih tablet povzročil znižanje vrednosti kazalcev celotnega železa v telesu. Koncentracija železa v jetrih se je v povprečju znižala za 3,80 mg Fe/g suhe teže pri bolnikih, ki so prejeli deferasiroks v obliki disperzibilnih tablet (z začetnim odmerkom 10 mg/kg/dan) in se zvišala za 0,38 mg Fe/g suhe teže pri bolnikih, ki so prejeli placebo ( $p < 0,001$ ). Koncentracija feritina se je v povprečju znižala za 222,0  $\mu\text{g/l}$  pri bolnikih, ki so prejeli deferasiroks v obliki disperzibilnih tablet (z začetnim odmerkom 10 mg/kg/dan) in se zvišala za 115  $\mu\text{g/l}$  pri bolnikih, ki so prejeli placebo ( $p < 0,001$ ).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Filmsko obložene tablete deferasiroksa imajo večjo biološko uporabnost v primerjavi z disperzibilnimi tabletami deferasiroksa. Po prilagoditvi jakosti je formulacija filmsko obložene tablete (v jakosti 360 mg) enakovredna deferasiroksu v obliki disperzibilnih tablet (v jakosti 500 mg) glede povprečne površine pod krivuljo, ki prikazuje odvisnost plazemske koncentracije od časa (AUC) v pogojih na tešče.  $C_{\text{max}}$  je sicer višja za 30 % (90-odstotni interval zaupanja: 20,3 % - 40,0 %), vendar rezultati analize klinične izpostavljenosti/odziva ne kažejo klinično pomembnih učinkov tega zvišanja.

### Absorpcija

Deferasiroks (v obliki disperzibilnih tablet) se po zaužitju absorbira do največje koncentracije v plazmi ( $t_{\text{max}}$ ) v medianem času približno 1,5 do 4 ure. Absolutna biološka uporabnost (AUC) deferasiroksa (v obliki disperzibilnih tablet) je okrog 70 % v primerjavi z intravenskim odmerkom. Absolutne biološke uporabnosti zdravila v obliki filmsko obloženih tablet niso določali. Biološka uporabnost deferasiroksa v obliki filmsko obloženih tablet je bila za 36 % večja kot pri disperzibilnih tabletah.

V študiji vpliva sočasnega uživanja hrane s filmsko obloženimi tabletami pri zdravih prostovoljcih, ki

so zdravilo zaužili na tešče, z obrokom z nizko vsebnostjo maščob (vsebnost maščob <10 % kalorij) ali z obrokom z visoko vsebnostjo maščob (vsebnost maščob >50 % kalorij), se je pokazalo, da sta vrednosti AUC in  $C_{max}$  nekoliko nižji po zaužitju obroka z nizko vsebnostjo maščob (za 11 % oziroma 16 %). Po zaužitju obroka z visoko vsebnostjo maščob sta bili vrednosti AUC in  $C_{max}$  višji (za 18 % oziroma 29 %). Zvišanje  $C_{max}$  zaradi jemanja drugačne formulacije in zaradi vpliva obroka z visoko vsebnostjo maščob je lahko aditivno, zato je filmsko obložene tablete priporočljivo jemati bodisi na prazen želodec ali z lahkim obrokom.

#### Porazdelitev

Deferasiroks se v veliki meri (99 %) veže na proteine v plazmi, skoraj izključno na serumske albumine. Ima majhen volumen porazdelitve, približno 14 litrov pri odraslih.

#### Biotransformacija

Glavna metabolična pot deferasiroksa je glukuronidacija, ki ji sledi izločanje z žolčem. Z veliko verjetnostjo se glukuronidi v črevesu dekonjugirajo in nato ponovno absorbirajo (enterohepatična cirkulacija): v študiji pri zdravih prostovoljcih je uporaba holestiramina po enkratnem odmerku deferasiroksa povzročila 45-odstotno zmanjšanje izpostavljenosti deferasiroksu (AUC).

Glukuronidacija deferasiroksa poteka predvsem z UGT1A1, manj pa z UGT1A3. Kaže, da poteka s CYP450 kataliziran (oksidativni) metabolizem deferasiroksa pri ljudeh le v majhnem obsegu (približno 8 %). *In vitro* niso opazili nobene inhibicije metabolizma deferasiroksa zaradi hidroksiuree.

#### Izločanje

Deferasiroks in njegovi presnovki se pretežno izločajo z blatom (84 % odmerka). Izločanje deferasiroksa in njegovih presnovkov preko ledvic je le minimalno (8 % odmerka). Povprečen razpolovni čas izločanja ( $t_{1/2}$ ) je bil med 8 in 16 urami. V izločanje deferasiroksa z žolčem sta vključena prenašalca MRP2 in MXR (BCRP).

#### Linearnost / nelinearnost

$C_{max}$  in  $AUC_{0-24h}$  deferasiroksa naraščata približno linearno z odmerkom v pogojih dinamičnega ravnovesja. Po večkratnem odmerjanju se je izpostavljenost povečala za akumulacijski faktor 1,3 do 2,3.

#### Posebnosti pri bolnikih

##### *Starejši*

Farmakokinetika deferasiroksa pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več) ni bila proučena.

##### *Okvara ledvic ali jeter*

Farmakokinetika deferasiroksa pri bolnikih z okvaro ledvic ni bila proučena. Vrednosti jetrnih transaminaz do 5-kratnika zgornje meje normalnega okvira niso vplivale na farmakokinetiko deferasiroksa.

V klinični študiji z enkratnimi odmerki deferasiroksa 20 mg/kg v obliki disperzibilnih tablet je bila pri bolnikih z blago okvaro jeter (Child-Pugh stopnje A) povprečna izpostavljenost za 16 % večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter, pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh stopnje B) pa je bila večja za 76 %. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter je bila povprečna  $C_{max}$  deferasiroksa višja za 22 %. Pri enem bolniku s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnje C) je bila izpostavljenost 2,8-krat večja (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

##### *Spol*

Ženske imajo zmerno nižji navidezni očistek (za 17,5 %) deferasiroksa v primerjavi z moškimi. Kliničnih posledic zaradi tega ni pričakovati, ker se odmerjanje individualno prilagaja glede na odziv.

##### *Pediatrični bolniki*

Celotna izpostavljenost deferasiroksu po enkratnem in po večkratnih odmerkih je bila pri mladostnikih (12 do ≤17 let) in otrocih (2 do <12 let) nižja kot pri odraslih bolnikih. Pri otrocih mlajših od 6 let, je bila izpostavljenost približno 50 % nižja kot pri odraslih. Kliničnih posledic zaradi tega ni pričakovati,

ker se odmerjanje individualno prilagaja glede na odziv.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti ali kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Ugotovili so predvsem toksičnost za ledvice in motnost leče (katarakto). Podobne ugotovitve so zabeležili pri novorojenih in mladih živalih. Menijo, da je do toksičnosti za ledvice prišlo predvsem zaradi pomanjkanja železa pri živalih, ki predhodno niso bile preobremenjene z železom.

Testi genotoksičnosti *in vitro* so bili negativni (Amesov test, test kromosomskih aberacij) medtem ko je deferasiroks v smrtonosnih odmerkih *in vivo* povzročil tvorbo mikronukleusov v kostnem mozgu, ne pa v jetrih pri podganah, ki niso bile obremenjene z železom. Takih učinkov pa ni bilo pri podganah, ki so bile predhodno obremenjene z železom. Deferasiroks ni bil karcinogen, ko so ga uporabili pri podganah v 2-letni študiji in transgenskih p53+/- heterozigotnih miših v 6-mesečni študiji.

Možnost za toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja so ocenjevali na podganah in kuncih. Deferasiroks ni bil teratogen, je pa povzročil povečano pogostnost skeletnih sprememb in mrtvorojenih mladičev pri podganah v visokih odmerkih, ki so bili zelo toksični za matere, ki niso bile preobremenjene z železom. Drugih učinkov na plodnost ali sposobnost razmnoževanja deferasiroks ni povzročil.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza  
premreženi natrijev karmelozat  
nizkosubstituirana hidroksipropil celuloza  
povidon  
poloksamer  
laktoza monohidrat  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
natrijev stearilfumarat  
hidrogenirano ricinusovo olje

#### Obloga tablete:

hipromeloza (E464)  
propilenglikol (E1520)  
smukec (E553b)  
rumeni železov oksid (E172)  
titanov dioksid (E171)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leti.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

PVC/PE/PVdC-aluminijasti pretisni omoti

Posamezno pakiranje vsebuje 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1 ali 90 x 1 filmsko obložena tableta.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Španija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### Deferasiroks Accord 90 mg filmsko obložene tablete

EU/1/19/1412/001  
EU/1/19/1412/002  
EU/1/19/1412/003  
EU/1/19/1412/004

### Deferasiroks Accord 180 mg filmsko obložene tablete

EU/1/19/1412/005  
EU/1/19/1412/006  
EU/1/19/1412/007  
EU/1/19/1412/008

### Deferasiroks Accord 360 mg filmsko obložene tablete

EU/1/19/1412/009  
EU/1/19/1412/010  
EU/1/19/1412/011  
EU/1/19/1412/012

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 9. januar 2020

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.  
Ul. Lutomiarska 50,  
96-200, Pabianice, Poljska

Pharmadox Healthcare Limited  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola PLA 3000, Malta

LABORATORI FUNDACIÓ DAU  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,  
Barcelona, 08040 Barcelona, Španija

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

### **• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora obvestiti Evropsko agencijo za zdravila in Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) o rezultatih programa spremljanja v vsaki državi članici.

Kot zahteva zakonodaja, je treba sledeče resne neželene učinke pospešeno poročati ustreznemu pristojnemu organu, kot jih tudi povzeti v redno posodobljenih poročilih o varnosti zdravila:

- zvišanje vrednosti jetrnih encimov  $>10 \times \text{ZMN}$ ,
- pomembno zvišanje koncentracije kreatinina,
- izvidi ledvične biopsije, če so na voljo,



- katarakte,
- izguba sluha,
- žolčni kamni.

Pred prihodom zdravila Deferasiroks Accord na trg v vsaki državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi ostalimi vidiki programa.

Izobraževalni program je namenjen predstavitvi informacij zdravstvenim delavcem in bolnikom z namenom zmanjševanja tveganj glede:

- neupoštevanja priporočenega odmerjanja in spremljanja bioloških zdravil,
- napak pri uporabi zdravil različnih imetnikov dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo deferasiroks, zaradi prehoda med formulacijami deferasiroksa, ki so dostopna na trgu (z disperzibilnih tablet na filmsko obložene tablete oziroma zrnca ali obratno).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer bo zdravilo Deferasiroks Accord na trgu, ob prihodu zdravila na trg vsi zdravstveni delavci in bolniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali, izdajali ali uporabljali zdravilo Deferasiroks Accord, prejeli naslednji paket izobraževalnih gradiv za vse formulacije zdravila, ki so na voljo (npr. disperzibilne tablete, filmsko obložene tablete in zrnca), in za vse indikacije:

- Izobraževalno gradivo za zdravnike
- Paket izobraževalnih gradiv za bolnike

Po prihodu zdravila na trg je treba občasno ponovno razdeliti izobraževalna gradiva, zlasti kadar jih je treba posodobiti zaradi obsežnih sprememb v informacijah o zdravilu glede varnosti.

Izobraževalno gradivo za zdravnike mora vsebovati:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila
- Vodnik za zdravstvene delavce

**Vodnik za zdravstvene delavce** mora vsebovati naslednje ključne vsebine:

- opis formulacij zdravil, ki vsebujejo deferasiroks (npr. disperzibilnih tablet, filmsko obloženih tablet in zrnca), in so dostopna na trgu
  - različne režime odmerjanja
  - različne pogoje jemanja
  - preglednico za pretvorbo odmerkov pri prehodu z ene formulacije na drugo
- priporočene odmerke in pravila za začetek zdravljenja
- potrebo po mesečnem spremljanju feritina v serumu;
- deferasiroks pri nekaterih bolnikih povzroča zvišanje koncentracije kreatinina v serumu
  - potreba po spremljanju koncentracije kreatinina v serumu,
    - dvakrat pred uvedbo zdravljenja,
    - vsak teden v prvem mesecu po uvedbi ali spremembi zdravljenja,
    - kasneje pa enkrat mesečno;
  - potreba po zmanjšanju odmerka za 10 mg/kg, če se koncentracija kreatinina v serumu zviša:
    - pri odraslih: >33% od izhodiščne vrednosti, očistek kreatinina pa pade pod SMN (spodnjo mejo normale: 90 ml/min)
    - pri pediatričnih bolnikih: nad ZMN (zgornjo mejo normale) ali pa očistek kreatinina pade pod SMN pri dveh zaporednih obiskih;
  - potreba po prekinitvi zdravljenja po predhodnem zmanjšanju odmerka, če zvišana koncentracija kreatinina v serumu:

- pri odraslih in pediatričnih bolnikih: ostane >33% nad izhodiščno vrednostjo ali pa očistek kreatinina ostane pod SMN (90 ml/min);
- potreba po razmisleku glede ledvične biopsije:
  - kadar je koncentracija kreatinina v serumu zvišana in se ugotovi še druga nepravilnost (kot je proteinurija, znaki Fanconijevega sindroma);
- pomembnost merjenja očistka kreatinina;
- kratek pregled metod merjenja očistka kreatinina;
- pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Deferasiroks Accord, lahko pride do zvišanja vrednosti serumskih transaminaz,
  - potreba po izvajanju testov delovanja jeter preden se predpiše zdravilo, nato pa v mesečnih intervalih ali bolj pogosto, če je klinično indicirano,
  - bolnikom s predhodno hudo boleznijo jeter se zdravila ne sme predpisati,
  - potreba po prekinitvi zdravljenja, če pride do persistentnega in progresivnega zvišanja vrednosti jetrnih encimov;
- potreba po letnem testiranju sluha in vida;
- potreba po vodenju in upoštevanju preglednice, ki opozarja na naslednje meritve pred zdravljenjem: koncentracije kreatinina v serumu, očistka kreatinina, proteinurije, vrednosti jetrnih encimov in feritina, kot je prikazano:

pred uvedbo zdravljenja	
kreatinin v serumu na dan - X	vrednost 1
kreatinin v serumu na dan - Y	vrednost 2

X in Y sta dneva (ki ju je treba določiti) za izvedbo meritev pred zdravljenjem.

- opozorilo glede tveganja za prekomerno kelacijo in potrebo po skrbnem spremljanju vrednosti feritina v serumu ter ledvične in jetrne funkcije;
- pravila za prilagajanje odmerka in prekinitve zdravljenja, kadar je dosežena ciljna koncentracija feritina v serumu skupaj z doseženo ciljno koncentracijo železa v jetrih ali brez nje;
- priporočila za zdravljenje sindromov talasemije, neodvisnih od transfuzij:
  - informacija, da je predlagan le en cikel zdravljenja za bolnike, ki imajo katerega od sindromov talasemije, neodvisnih od transfuzij,
  - opozorilo glede potrebe po natančnejšem spremljanju koncentracije železa v jetrih in serumskega feritina pri pediatrični populaciji,
  - opozorilo glede trenutno še neznanih posledic dolgotrajnega zdravljenja pri pediatrični populaciji.

**Paket izobraževalnih gradiv za bolnike mora vsebovati:**

- Navodilo za uporabo
- Vodnik za bolnika

Vodnik za bolnika mora vsebovati naslednje ključne vsebine:

- podatke o potrebi rednega spremljanja in časovni raspored preiskav koncentracije kreatinina v serumu, očistka kreatinina, proteinurije, vrednosti jetrnih encimov in feritina,
- obvestilo o možnosti, da je v primeru pojava pomembnih ledvičnih nepravilnosti treba razmisliti o ledvični biopsiji,
- podatke o različnih peroralnih formulacijah zdravil, ki vsebujejo deferasiroks (npr. disperzibilnih tabletah, filmsko obloženih tabletah in zrnih), in so na voljo, ter glavne razlike med temi formulacijami (to sta različen režim odmerjanja in različni pogoji jemanja, zlasti kar zadeva jemanje skupaj s hrano).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

## **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**Zunanja škatla**

### **1. IME ZDRAVILA**

Deferasiroks Accord 90 mg filmsko obložene tablete  
deferasiroks

### **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 90 mg deferasiroksa.

### **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi laktozo in ricinusovo olje.  
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

### **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

28 x 1 filmsko obložena tableta  
30 x 1 filmsko obložena tableta  
56 x 1 filmsko obložena tableta  
90 x 1 filmsko obložena tableta

### **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

### **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

### **8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

### **9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Španija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/19/1412/001  
EU/1/19/1412/002  
EU/1/19/1412/003  
EU/1/19/1412/004

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Deferasiroks Accord 90 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**Oznaka na pretisnem omotu**

**1. IME ZDRAVILA**

Deferasiroks Accord 90 mg filmsko obložene tablete  
deferasiroks

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Accord

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****Zunanja škatla****1. IME ZDRAVILA**

Deferasiroks Accord 180 mg filmsko obložene tablete  
deferasiroks

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 180 mg deferasiroksa.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi laktozo in ricinusovo olje.  
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

28 x 1 filmsko obložena tableta  
30 x 1 filmsko obložena tableta  
56 x 1 filmsko obložena tableta  
90 x 1 filmsko obložena tableta

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP



**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Španija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/19/1412/005  
EU/1/19/1412/006  
EU/1/19/1412/007  
EU/1/19/1412/008

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Deferasiroks Accord 180 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**Oznaka na pretisnem omotu**

**1. IME ZDRAVILA**

Deferasiroks Accord 180 mg filmsko obložene tablete  
deferasiroks

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Accord

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****Zunanja škatla****1. IME ZDRAVILA**

Deferasiroks Accord 360 mg filmsko obložene tablete  
deferasiroks

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 360 mg deferasiroksa.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi laktozo in ricinusovo olje.  
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

28 x 1 filmsko obložena tableta  
30 x 1 filmsko obložena tableta  
56 x 1 filmsko obložena tableta  
90 x 1 filmsko obložena tableta

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta,  
Barcelona, 08039  
Španija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/19/1412/009  
EU/1/19/1412/010  
EU/1/19/1412/011  
EU/1/19/1412/012

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Deferasiroks Accord 360 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**Oznaka na pretisnem omotu**

**1. IME ZDRAVILA**

Deferasiroks Accord 360 mg filmsko obložene tablete  
deferasiroks

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Accord

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Deferasiroks Accord 90 mg filmsko obložene tablete Deferasiroks Accord 180 mg filmsko obložene tablete Deferasiroks Accord 360 mg filmsko obložene tablete deferasiroks

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Deferasiroks Accord in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Deferasiroks Accord
3. Kako jemati zdravilo Deferasiroks Accord
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Deferasiroks Accord
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Deferasiroks Accord in za kaj ga uporabljamo**

##### **Kaj je zdravilo Deferasiroks Accord**

Zdravilo Deferasiroks Accord vsebuje učinkovino, ki jo imenujemo deferasiroks. Je kelator železa - to je zdravilo, ki ga uporabljamo za odstranjevanje presežka železa iz telesa ('presežek železa' imenujemo tudi preobremenitev z železom). Zdravilo Deferasiroks Accord veže in odstrani presežno železo, ki se potem izloči večinoma z blatom.

##### **Za kaj uporabljamo zdravilo Deferasiroks Accord**

Bolniki z različnimi vrstami slabokrvnosti (npr. s talasemijo, z boleznijo srpastih celic ali z mielodisplastičnim sindromom - MDS), lahko potrebujejo večkratne transfuzije krvi. Vendar pa večkratne transfuzije krvi lahko povzročijo kopičenje presežka železa. Kri namreč vsebuje železo, presežno železo, ki ga dobite s transfuzijami krvi, pa se iz vašega telesa ne more odstraniti po naravni poti. Tudi pri bolnikih, ki imajo katerega od sindromov talasemije, ki niso posledica transfuzij, lahko sčasoma pride do preobremenitve z železom, predvsem zaradi povečane absorpcije železa iz prehrane, kar je odziv telesa na znižano število krvnih celic. Sčasoma lahko presežek železa poškoduje pomembne organe, kot so jetra in srce. Za odstranjevanje presežnega železa in zmanjševanje nevarnosti, da bi poškodovalo organe, uporabljamo zdravila, ki jih imenujemo *kelatorji železa*.

Zdravilo Deferasiroks Accord uporabljamo za zdravljenje kronične preobremenitve z železom zaradi pogostih transfuzij krvi pri bolnikih z beta talasemijo major, starih 6 let ali več.

Zdravilo Deferasiroks Accord uporabljamo tudi za zdravljenje kronične preobremenitve z železom v primerih, ko je zdravljenje z deferoksaminom kontraindicirano ali neprimerno pri bolnikih z beta talasemijo major s preobremenitvijo z železom zaradi manj pogostih transfuzij krvi, pri bolnikih z drugimi vrstami slabokrvnosti in pri otrocih, starih od 2 do 5 let.

Zdravilo Deferasiroks Accord poleg tega uporabljamo tudi, kadar je zdravljenje z deferasiroksom kontraindicirano ali neprimerno pri bolnikih, ki so stari 10 let ali več in imajo preobremenitev z železom in sindrome talasemije, vendar ti niso posledica transfuzij.

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Deferasiroks Accord

### Ne jemljite zdravila Deferasiroks Accord

- če ste alergični na deferasiroks ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če to velja za vas, **obvestite o tem zdravnika še pred jemanjem zdravila Deferasiroks Accord**. Če mislite, da bi bili lahko alergični, se posvetujte z zdravnikom.
- če imate zmerno ali hudo bolezen ledvic,
- če trenutno jemljete katero koli drugo zdravilo, ki kelira železo.

### Zdravilo Deferasiroks Accord ni priporočeno

- če imate napredovalo obliko mielodisplastičnega sindroma (MDS, zmanjšano nastajanje krvnih celic v kostnem mozgu) ali napredovalo obliko raka.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Deferasiroks Accord se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate težave z ledvicami ali z jetri,
- če imate težave s srcem zaradi preobremenitve z železom,
- če opazite izrazito zmanjšanje izločanja urina (znak težav z ledvicami),
- če dobite hud izpuščaj, če začnete težko dihati, postanete omotični ali začnete otekati pretežno v obraz in grlo/žrelo (znaki hude alergijske reakcije, glejte tudi poglavje 4 "Možni neželeni učinki"),
- če opazite kombinacijo katerih koli izmed naslednjih simptomov: izpuščaj, rdeča koža, mehurčast izpuščaj na ustnicah, obeh ali v ustih, luščenje kože, močno zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi, povečane bezgavke (znaki hude kožne reakcije, glejte tudi poglavje 4 "Možni neželeni učinki"),
- če pride do kombinacije znakov, kot so dremavost, bolečina v zgornjem desnem delu trebuha, porumenevanje ali rumena obarvanost kože ali oči in temna barva urina (znaki težav z jetri),
- če opazate, da imate težave z razmišljanjem, pomnjenjem podatkov ali reševanjem problemov, zmanjšano stopnjo pozornosti ali zavedanja ali ste zelo zaspani in vam primanjkuje energije (znaki zvišane vrednosti amonijaka v krvi, kar je lahko povezano s težavami z jetri ali ledvicami, glejte tudi poglavje 4 "Možni neželeni učinki"),
- če bruhate kri in/ali imate črno blato,
- če vas pogosto boli trebuh, posebno po uživanju hrane ali po jemanju zdravila Deferasiroks Accord,
- če vas pogosto muči zgaga,
- če vam preiskava krvi pokaže znižano koncentracijo trombocitov ali levkocitov,
- če imate zamegljen vid,
- če imate drisko ali bruhate.

Če karkoli od navedenega velja za vas, takoj obvestite zdravnika.

### Spremljanje vašega zdravljenja z zdravilom Deferasiroks Accord

Med zdravljenjem bodo z rednimi preiskavami krvi in urina spremljali količino železa v vašem telesu (vrednost *feritina* v krvi), da bi ugotovili, kako dobro učinkuje zdravilo Deferasiroks Accord.

Preiskave bodo pokazale tudi delovanje vaših ledvic (vrednost kreatinina v krvi, prisotnost proteinov v urinu) in jeter (vrednosti transaminaz v krvi). Zdravnik vas bo morda napotil na biopsijo ledvic, če bo posumil, da imate pomembno okvaro ledvic. Poleg tega boste morda opravili preiskavo z MR (magnetno resonančnim) slikanjem, s katero je mogoče določiti količino železa v vaših jetrih. Te preiskave bo zdravnik upošteval pri izbiranju za vas najbolj ustreznega odmerka zdravila Deferasiroks Accord in se na podlagi izvidov teh preiskav tudi odločil, kdaj bi morali prenehati z jemanjem zdravila Deferasiroks Accord.

Med zdravljenjem boste vsako leto kot previdnostni ukrep opravili testiranje vida in sluha.

### Druga zdravila in zdravilo Deferasiroks Accord

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli



jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje še posebno:

- druge kelatorje železa, ki se jih ne sme jemati sočasno z zdravilom Deferasiroks Accord,
- antacide (zdravila za lajšanje težav pri zgagi), ki vsebujejo aluminij in se jih ne sme jemati istočasno kot zdravilo Deferasiroks Accord,
- ciklosporin (za preprečevanje zavrnitve presajenega organa in za zdravljenje drugih bolezni, kot sta revmatoidni artritis ali atopijski dermatitis),
- simvastatin (za zniževanje holesterola),
- določena zdravila proti bolečinam ali protivnetna zdravila (na primer acetilsalicilno kislino, ibuprofen, kortikosteroide),
- difosfonate v obliki, ki jo zaužijete (za zdravljenje osteoporoze),
- antikoagulate (za preprečevanje strjevanja krvi),
- hormonska kontracepcijska sredstva (za uravnavanje rojstev),
- bepridil, ergotamin (v primeru težav s srcem ali pri migreni),
- repaglinid (za zdravljenje sladkorne bolezni),
- rifampicin (za zdravljenje tuberkuloze),
- fenitoin, fenobarbital, karbamazepin (za zdravljenje epilepsije),
- ritonavir (za zdravljenje okužbe s HIV),
- paklitaksel (za zdravljenje raka),
- teofilin (za zdravljenje bolezni dihal, kot je astma),
- klozapin (za zdravljenje psihiatričnih motenj, kot je shizofrenija),
- tizanidin (mišični relaksant),
- holestiramin (za zniževanje ravni holesterola v krvi),
- busulfan (zdravilo, ki se uporablja pred presaditvijo za uničenje bolnikovega kostnega mozga pred prejemom presadka).

Za spremljanje koncentracije nekaterih od navedenih zdravil v krvi boste morda morali opraviti dodatne preiskave.

### **Starejši ljudje (stari 65 let ali več)**

Ljudje, ki so stari 65 let ali več, lahko uporabljajo zdravilo Deferasiroks Accord v enakih odmerkih kot odrasli sicer. Pri starejših bolnikih lahko pogosteje pride do neželenih učinkov (zlasti driske) kot pri mlajših bolnikih. Zdravnik mora starejše bolnike bolj skrbno spremljati glede neželenih učinkov, zaradi katerih bi bilo morda treba prilagoditi odmerek.

### **Otroci in mladostniki**

Zdravilo Deferasiroks Accord se lahko uporablja pri otrocih in mladostnikih, ki prejemajo redne transfuzije krvi, starih 2 leti ali več, in pri otrocih in mladostnikih, ki ne prejemajo rednih transfuzij krvi, starih 10 let ali več. Z rastjo otroka zdravnik prilagaja odmerek.

Uporaba zdravila Deferasiroks Accord pri otrocih, mlajših od 2 leti, ni priporočljiva.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Uporaba zdravila Deferasiroks Accord med nosečnostjo in dojenjem ni priporočljiva, če ni nujno potrebno.

Če trenutno za zaščito pred nosečnostjo uporabljate peroralne kontraceptive (kontracepcijske tablete) ali kontracepcijski obliž, morate uporabljati še dodatno zaščito ali drugo vrsto kontracepcije (na primer kondom), saj zdravilo Deferasiroks Accord lahko zmanjša učinkovitost kontracepcijskih tablet in obližev.

Med zdravljenjem z zdravilom Deferasiroks Accord dojenje ni priporočljivo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Če ste po jemanju zdravila Deferasiroks Accord omotični, ne vozite in ne upravljajte nobenih naprav

ali strojev, dokler se ne počutite spet normalno.

#### **Zdravilo Deferasiroks Accord vsebuje laktozo (vrsto sladkorja)**

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

#### **Zdravilo Deferasiroks Accord vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

#### **Zdravilo Deferasiroks Accord vsebuje ricinusovo olje**

To zdravilo lahko povzroči želodčne motnje in drisko.

### **3. Kako jemati zdravilo Deferasiroks Accord**

Zdravljenje z zdravilom Deferasiroks Accord bo nadzoroval zdravnik z izkušnjami z zdravljenem preobremenitve z železom zaradi krvnih transfuzij.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### **Koliko zdravila Deferasiroks Accord vzeti**

Odmerek zdravila Deferasiroks Accord je pri vseh bolnikih odvisen od telesne mase. Zdravnik bo izračunal odmerek, ki ga potrebujete, in vam bo povedal koliko tablet boste vzeli vsak dan.

- Za bolnike, ki prejemajo redne transfuzije krvi, je običajni dnevni odmerek zdravila Deferasiroks Accord v obliki filmsko obloženih tablet na začetku zdravljenja 14 mg na kilogram telesne mase. Zdravnik vam bo morda svetoval višji ali nižji začetni odmerek glede na vaše individualne potrebe zdravljenja.
- Za bolnike, ki ne prejemajo rednih transfuzij krvi, je običajni dnevni odmerek zdravila Deferasiroks Accord v obliki filmsko obloženih tablet na začetku zdravljenja 7 mg na kilogram telesne mase.
- Glede na vaš odziv na zdravljenje vam bo zdravnik kasneje prilagodil zdravljenje in vam morda zvišal ali znižal odmerek.
- Največji priporočeni dnevni odmerek zdravila Deferasiroks Accord v obliki filmsko obloženih tablet je:
  - 28 mg na kilogram telesne mase za bolnike, ki prejemajo redne transfuzije krvi,
  - 14 mg na kilogram telesne mase za odrasle bolnike, ki ne prejemajo rednih transfuzij krvi,
  - 7 mg na kilogram telesne mase za otroke in mladostnike, ki ne prejemajo rednih transfuzij krvi.

Deferasiroks je na voljo tudi v obliki disperzibilnih tablet. Če prehajate z uporabe disperzibilnih tablet na uporabo filmsko obloženih tablet, vam bo treba prilagoditi odmerek zdravila.

#### **Kdaj jemati zdravilo Deferasiroks Accord**

- Vzemite zdravilo Deferasiroks Accord enkrat na dan, vsakodnevno in sicer približno ob istem času, z nekaj vode.
- Filmsko obložene tablete Deferasiroks Accord vzemite bodisi na prazen želodec ali z lahkim obrokom.

Če boste jemali tablete zdravila Deferasiroks Accord vsak dan ob istem času, tudi ne boste pozabili, kdaj jih morate vzeti.

Za bolnike, ki ne morejo pogoltniti celih tablet, je mogoče filmsko obložene tablete Deferasiroks Accord zdrobiti in celoten odmerek primešati mehki hrani, na primer jogurtu ali jabolčni kaši. Bolnik naj odmerek zaužije takoj in v celoti. Tako pripravljene odmerka ne smete shranjevati za kasnejšo uporabo.

### **Kako dolgo jemati zdravilo Deferasiroks Accord**

Z vsakodnevnim jemanjem zdravila Deferasiroks Accord nadaljujte tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik. Gre za dolgotrajno zdravljenje, ki lahko traja mesece ali leta. Zdravnik bo redno spremljal vaše stanje in preverjal, ali zdravljenje učinkuje v skladu s pričakovanji (glejte tudi poglavje 2: "Spremljanje vašega zdravljenja z zdravilom Deferasiroks Accord").

Če imate vprašanja o tem, kako dolgo jemati zdravilo Deferasiroks Accord, se pogovorite z zdravnikom.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Deferasiroks Accord, kot bi smeli**

Če ste vzeli preveč zdravila Deferasiroks Accord ali je vaše tablete pomotoma zaužil kdo drug, takoj pokličite zdravnika ali v bolnišnico. Zdravniku pokažite škatlo zdravila. Morda boste potrebovali nujno medicinsko pomoč. Morda bo prišlo do učinkov, kot so bolečine v trebuhu, driska, občutek slabosti in bruhanje, ter težav z ledvicami ali jetri, ki so lahko resne.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Deferasiroks Accord**

Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite isti dan, takoj ko se spomnite. Naslednji odmerek vzemite kot ponavadi. Naslednjega dne ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto (oziroma prejšnje tablete).

### **Če ste prenehali jemati zdravilo Deferasiroks Accord**

Ne prenehajte jemati zdravila Deferasiroks Accord, če vam tega ne naroči zdravnik. Če zdravilo prenehate jemati, se presežek železa ne bo več izločal iz vašega telesa (glejte tudi poglavje zgoraj "Kako dolgo jemati zdravilo Deferasiroks Accord").

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večinoma so ti neželeni učinki blagi do zmerni in izzvenijo v nekaj dneh do nekaj tednih zdravljenja.

### **Nekateri neželeni učinki so lahko resni in zahtevajo takojšnjo zdravniško pomoč.**

*Ti neželeni učinki se pojavljajo občasno (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 ljudi) ali redko (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 ljudi).*

- Če dobite hud izpuščaj ali pride do težav z dihanjem in omotičnosti ali otekanja pretežno v obraz in grlo/žrelo (znaki hude alergijske reakcije),
- če opazite kombinacijo katerih koli izmed naslednjih simptomov: izpuščaj, rdeča koža, mehurčast izpuščaj na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenje kože, močno zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi, povečane bezgavke (znaki hude kožne reakcije),
- če opazite izrazito zmanjšanje izločanja urina (znak težav z ledvicami),
- če pride do kombinacije znakov, kot so dremavost, bolečina v zgornjem desnem delu trebuha, porumenevanje ali rumena obarvanost kože ali oči in temna barva urina (znaki težav z jetri),
- če opazite, da imate težave z razmišljanjem, pomnjenjem podatkov ali reševanjem problemov, zmanjšano stopnjo pozornosti ali zavedanja ali postanete zelo zaspani in vam primanjkuje energije (znaki zvišane vrednosti amonijaka v krvi, kar je lahko povezano s težavami z jetri ali ledvicami in lahko vpliva na delovanje možganov),
- če bruhate kri in/ali imate črno blato,
- če vas pogosto boli trebuh, posebno po uživanju hrane ali po jemanju zdravila Deferasiroks Accord,
- če vas pogosto muči zgaga,
- če pride do delne izgube vida,
- če pride do hude bolečine v zgornjem delu trebuha (vnetje trebušne slinavke),

**prenehajte jemati to zdravilo in takoj obvestite zdravnika.**

### **Nekateri neželeni učinki lahko postanejo resni.**

*Ti neželeni učinki se pojavljajo občasno.*

- če vaš vid postane nejasen ali zamegljen,
- če se vam poslabša sluh,

**čimprej obvestite zdravnika.**

### **Drugi neželeni učinki**

*Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)*

- nepravilnosti v izvidih preiskav delovanja ledvic.

*Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)*

- prebavne težave, kot so slabost, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, napihnjen trebuh, zaprtje, bolečine v želodcu
- izpuščaj
- glavobol
- nenormalni izvidi testov jetrne funkcije
- srbenje
- nenormalen izvid preiskave urina (beljakovine v urinu)

Če imate s katerim koli od navedenih učinkov resne težave, obvestite svojega zdravnika.

*Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)*

- omotičnost
- povišana telesna temperatura
- boleče grlo ali žrelo
- otekanje rok ali nog
- spremembe barve kože
- tesnoba (anksioznost)
- motnje spanja
- utrujenost

Če imate s katerim koli od navedenih učinkov resne težave, obvestite zdravnika.

**Pogostnost neznana** (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

- zmanjšano število celic, ki so pomembne za strjevanje krvi, (trombocitopenija), zmanjšano število rdečih krvnih celic (poslabšanje anemije), zmanjšano število belih krvnih celic (nevtropenija) ali zmanjšano število vseh vrst krvnih celic (pantocitopenija)
- izpadanje las
- ledvični kamni
- zmanjšano izločanje urina
- raztrganje stene želodca ali črevesa, ki je lahko zelo boleče in povzroči občutek slabosti
- hude bolečine v zgornjem delu trebuha (vnetje trebušne slinavke)
- nenormalna vsebnost kisline v krvi

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila Deferasiroks Accord

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznak Uporabno do in EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Zdravila ne uporabljajte, če je ovojnina poškodovana ali opazite, da je bila že odprta.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Deferasiroks Accord

**Učinkovina** je deferasiroks.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 90 mg deferasiroksa.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 180 mg deferasiroksa.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 360 mg deferasiroksa.

Druge sestavine zdravila so:

Jedro tablete: mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, nizkosubstituirana hidroksipropil celuloza, povidon, poloksamer, laktoza monohidrat, brezvodni koloidni silicijev dioksid, natrijev stearilfumarat, hidrogenirano ricinusovo olje (glejte poglavje 2).

Obloga tablete: hipromeloza, propilenglikol (E1520), smukec (E553b), rumeni železov oksid (E172) titanov dioksid (E171).

### Izgled zdravila Deferasiroks Accord in vsebina pakiranja

Deferasiroks Accord 90 mg so rumene, filmsko obložene, ovalne bikonveksne tablete z zaobljenimi robovi z vtisnjeno oznako »D« na eni strani in »90« na drugi strani.

Deferasiroks Accord 180 mg so rumene, filmsko obložene, ovalne bikonveksne tablete z zaobljenimi robovi z vtisnjeno oznako »D« na eni strani in »180« na drugi strani.

Deferasiroks Accord 360 mg so rumene, filmsko obložene, ovalne bikonveksne tablete z zaobljenimi robovi z vtisnjeno oznako »D« na eni strani in »360« na drugi strani.

Deferasiroks Accord filmsko obložene tablete so na voljo v PVC/PE/PVdC-aluminijevih pretisnih omotih, v pakiranjih, ki vsebujejo 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1 ali 90 x 1 filmsko obložena tableta .

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,

Edifici Est, 6ª Planta,

Barcelona, 08039

Španija

### Proizvajalec

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.

Ul. Lutomiarska 50,

96-200, Pabianice, Poljska

Pharmadox Healthcare Limited  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola PLA 3000, Malta

LABORATORI FUNDACIÓ DAU

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,  
Barcelona, 08040 Barcelona, Španija

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano <{MM/LLLL}>**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>